

HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS AUTOLIMITADA E DE INÍCIO TARDIO: RELATO DE UMA ENTIDADE RARÍSSIMA

Late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis: report of a very rare entity

Fatma Sule Afsar^{a,*}, Malik Ergin^b, Gulcihan Ozek^b,
Canan Vergin^b, Ali Karakuzu^c, Sila Seremet^a

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de histiocitose de células de Langerhans autolimitada e de início tardio.

Descrição do caso: Paciente com 4 meses e meio de idade do sexo feminino, apresentando uma erupção cutânea eritematosa purpúrea, foi submetida a uma biópsia de pele, sendo diagnosticada com histiocitose de células de Langerhans cutânea isolada. As lesões regrediram em poucos meses e ela foi diagnosticada, retrospectivamente, com histiocitose de células de Langerhans autolimitada e de início tardio, após não apresentar nenhum envolvimento cutâneo ou sistêmico durante um seguimento de quatro anos.

Comentários: A histiocitose de células de Langerhans autolimitada caracteriza-se pela proliferação clonal das células de Langerhans e apresenta-se com lesões cutâneas, sendo uma variante autolimitada rara de histiocitose. A doença só pode ser diagnosticada de forma retrospectiva, após o paciente não apresentar nenhum envolvimento sistêmico durante vários anos. Embora existam casos de manifestações ao nascimento ou durante o período neonatal, apenas alguns casos de histiocitose de células de Langerhans de idade tardia foram relatados. Lesões purpúreas que aparecem após o período neonatal podem sugerir histiocitose de células de Langerhans autolimitada e de início tardio. Uma vez confirmado o diagnóstico por biópsia cutânea, tais pacientes devem ser acompanhados regularmente, pois pode haver comprometimento sistêmico.

Palavras-chave: Criança; Histiocitose de células de Langerhans; Cura espontânea.

ABSTRACT

Objective: To report a case of late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis.

Case description: A 4½-month-old female patient presenting with an erythematopurpuric eruption underwent a skin biopsy for histopathology and was first diagnosed with isolated cutaneous Langerhans cell histiocytosis. Her lesions regressed within a few months and she was retrospectively diagnosed with late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis after being without skin or systemic involvement in a follow-up four years later.

Comments: Self-healing Langerhans cell histiocytosis, which is characterized by clonal proliferation of Langerhans cells and presents with cutaneous lesions, is a rare self-limited variant of histiocytosis and can only be diagnosed retrospectively, after the patient remains free from systemic involvement for several years. Although it presents at birth or during the neonatal period, only a few cases of its late-onset type regarding the age of onset have been reported. Purpuric lesions that appear after the neonatal period serve as a clue for late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis and the patients should be monitored regularly for systemic involvement if the diagnosis is confirmed by a cutaneous biopsy.

Keywords: Infant; Histiocytosis, Langerhans-cell; Self-healing.

*Autor correspondente. E-mail: suleafsar@hotmail.com (F.S. Afsar).

^aAtaturk Research and Training Hospital, Esmirna, Turquia.

^bDr. Behcet Uz Children's Hospital, Esmirna, Turquia.

^cKatip Celebi University, Faculdade de Medicina, Esmirna, Turquia.

Recebido em 27 de maio de 2016; aceito em 2 de outubro de 2016; disponível on-line em 08 de março de 2017.

INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (LCH) é um termo genérico que identifica diversos casos clínicos caracterizados pela proliferação de distintas células positivas para S100 e CD1a, que contêm grânulos de Birbeck em seu citoplasma.^{1,2} A histiocitose de células de Langerhans “autolimitada” (SHLCH) é uma variante rara e autolimitada da LCH que apresenta lesões cutâneas durante o nascimento ou no período neonatal, com ausência de manifestações sistêmicas e resolução espontânea.³ Aqui, relatamos um tipo de SHLCH de início tardio, que foi primeiramente diagnosticado como LCH cutânea isolada.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de quatro meses e meio do sexo feminino foi admitida na clínica de dermatologia pediátrica apresentando uma erupção cutânea eritematosa purpúrea na região do torso. Os pais da criança relataram que as lesões tiveram início aos 3 meses de idade. A paciente nasceu a termo após uma gestação sem complicações, e parecia saudável com desenvolvimento normal para sua idade. O exame físico estava dentro dos limites de normalidade e a avaliação dermatológica revelou pequenas pápulas eritematosas purpúreas, dentre as quais algumas estavam com cascas, dispersas sobre o torso (Fig. 1).

Uma biópsia incisional foi retirada de uma das pápulas do torso, apresentando diagnósticos diferenciais clínicos de LCH e leucemia cutânea congênita. A biópsia da pele revelou um infiltrado denso de células neoplásicas na derme papilar, com infiltração epidérmica esparsa (Fig. 2). Na análise imunoistoquímica,



Figura 1 Pápulas eritematosas purpúreas e com cascas no torso.

as células neoplásicas obtiveram positividade para S100 e CD1a e negatividade para triptase dos mastócitos, CD117 e mieloperoxidase (Fig. 3).

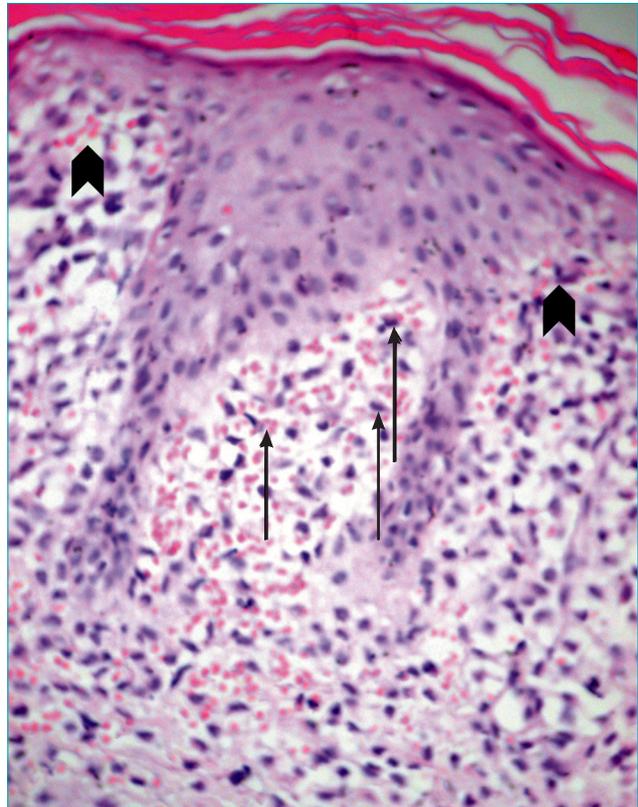


Figura 2 Infiltrado denso de células neoplásicas na derme papilar (setas finas), com infiltração epidérmica esparsa (pontas das setas), acompanhada de eritrócitos extravasados (hematoxilina e eosina; magnificação original, X400).

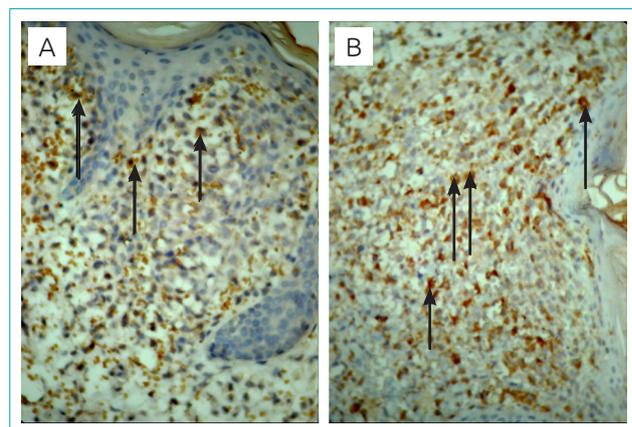


Figura 3 (A) Marcação de imunoistoquímica focal com CD1a em células de Langerhans (setas) (imunoperoxidase; magnificação original, X400). (B) Marcação positiva difusa e densa com proteína S100 nas células de Langerhans (setas) (imunoperoxidase; magnificação original, X400).

A investigação laboratorial mostrou: hemoglobina = 10,5 g/dL, contagem de leucócitos total = 6.300/mm³ e contagem de plaquetas = 285.000/mm³. As enzimas hepáticas, os testes de função renal, a química sérica e a análise urinária estavam dentro dos limites de normalidade. As radiografias do tórax e do esqueleto não mostraram anormalidades. A ultrassonografia do abdômen e a ressonância magnética de crânio estavam normais.

A paciente foi inicialmente diagnosticada com LCH cutânea isolada, e por isso não recebeu tratamento. Dentro de alguns meses, suas lesões apresentaram sinais de regresso. A paciente continua sendo monitorada e passa bem. Ela não tem apresentado sintomas sistêmicos ou cutâneos há quatro anos, e foi avaliada agora, de forma retrospectiva, com SHLCH de início tardio.

DISCUSSÃO

A LCH representa um grupo de transtornos histiocíticos que têm como característica a infiltração tecidual com células dendríticas, sendo mais observada em lactentes e crianças. A cada ano, ocorrem entre três e quatro casos por 1 milhão de crianças menores de 15 anos, com maior incidência em lactentes entre um ou dois anos de idade.^{4,5} A classificação dos transtornos histiocíticos segue o que é recomendado pela Organização Mundial de Saúde, ou seja: Classe 1 (Histiocitose de células de Langerhans), Classe 2 (Histiocitose de fagócitos mononucleares que não sejam células de Langerhans, Linfo-histiocitose hemofagocítica reativa e familiar, Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, doença de Rosai-Dorfman, Xantogranuloma juvenil, reticulohistiocitoma) e Classe 3 (Transtornos histiocíticos malignos, Leucemia monocítica aguda, histiocitose maligna, Linfoma histiocítico verdadeiro).⁶

Desconhece-se a etiologia da LCH, mas neoplasia, imunoes-tímulos e transtornos das células dendríticas têm estado envolvidos em sua patogênese.⁷ Assume-se que uma célula dendrítica progenitora comum tem sido responsável pelo surgimento das células de Langerhans (LC) residentes na epiderme, com células dendríticas epidérmicas nas regiões epidérmicas e hipodérmicas.⁸

A histiocitose de células de Langerhans autolimitada congênita (CSHLCH), também conhecida como doença de Hashimoto-Pritzker, é uma variante rara e benigna da histiocitose. Caracteriza-se por pápulas, vesículas ou nódulos disseminados, eventualmente com cascas, às vezes de aspecto de urticária ou hemangioma. Os lactentes acometidos estão saudáveis em outros aspectos e as lesões cutâneas tendem a involuir espontaneamente após algumas semanas ou meses.⁹ O diagnóstico de LCH se baseia na histopatologia, que é indistinguível de todas as outras formas de LCH, revelando uma proliferação de células proteicas positivas para CD1a e S100.¹⁰

Após o diagnóstico de LCH, uma avaliação mais profunda deve ser realizada para descartar envolvimento sistêmico. Os órgãos mais comuns envolvidos são: pele, fígado, linfonodos, medula óssea, baço e sistema esquelético. Devem ser realizados um exame físico para verificar linfadenopatia e uma ultrassonografia abdominal para checar hepatoesplenomegalia. Uma pesquisa do esqueleto poderia mostrar lesões dentro do crânio ou de ossos grandes. O teste de osmolalidade urinária deve ser verificado para rastrear o diabetes insípido.¹⁰

Os transtornos neoplásicos que devem ser considerados em um recém-nascido com pápula-vesículas são: leucemia congênita, LCH e neuroblastoma.¹¹ A histopatologia característica e a ausência de outro envolvimento do sistema permitem diferenciar as formas benignas de LCH. Em função da possível recorrência na pele ou de forma sistemática, foi sugerido que o diagnóstico da CSHLCH seja feito de forma retrospectiva, após o paciente ter permanecido livre de envolvimento sistêmico durante vários anos.¹² Aproximadamente 100 casos de CSHLCH foram relatados na literatura e, por fim, nosso caso foi avaliado como CSHLCH depois de um seguimento de quatro anos. Com relação à idade ao início dos sintomas, a LCH autolimitada divide-se em um tipo comum, que se apresenta durante o nascimento ou no período neonatal, chamada de CSHLCH, e em um tipo de início tardio, que se apresenta depois do período neonatal, como observado em nosso caso. Apenas alguns casos de SHLCH de início tardio foram relatados (Tabela 1).^{11,13-18}

A CSHLCH, em geral, traz um bom prognóstico. Sua real incidência pode ter sido subestimada, já que a resolução espontânea normalmente ocorre antes da avaliação por um dermatologista.¹⁹ Pacientes com CSHLCH e envolvimento multissistêmico também podem mostrar regressão espontânea.²⁰ O caráter autolimitado da CSHLCH tem sido explicado pelas células tumorais da CSHLCH que, porventura, tornam-se

Tabela 1 Casos relatados de histiocitose de células de Langerhans autolimitada e de início tardio.

Referência	Número de casos	Envolvimento cutâneo	Idade ao início
Nakahigashi et al. ¹¹	1	Múltiplo	8 anos
Belhadjali et al. ¹³	1	Múltiplo	20 dias
Hashimoto et al. ¹⁴	1	Múltiplo	17 dias
Campourcy et al. ¹⁵	1	Múltiplo	15 meses
Jang et al. ¹⁶	3	Múltiplo	1, 2, 7 meses
Murata et al. ¹⁷	1	Solitário	4 meses
Nakahara et al. ¹⁸	1	Múltiplo	10 meses
Paciente atual	1	Múltiplo	3 meses

apoptóticas sob maturação terminal durante o curso natural de ativação da LC.¹⁹ No entanto, não há achados histopatológicos ou clínicos definitivos que predigam, com confiança, o comportamento a longo prazo da LCH de acometimento apenas cutâneo em neonatos; portanto, recomenda-se que todos os pacientes sejam monitorados em intervalos regulares durante a infância, com monitoramento não invasivo.^{10,21} Em neonatos e lactentes jovens, o envolvimento cutâneo também é a apresentação mais comum da histiocitose de células de Langerhans não-autolimitada (NSRLCH).²² Pacientes com envolvimento sistêmico podem apresentar uma taxa de mortalidade alta, chegando a 20%. Além disso, foi descrito que, dentre os pacientes com LCH que, inicialmente, apresentavam envolvimento apenas cutâneo durante o nascimento, 50% dos casos tinham lesões que não se curavam espontaneamente e, posteriormente, retornavam à doença multissistêmica, necessitando de tratamento com quimioterapia sistêmica.²¹

No entanto, a taxa de mortalidade total em lactentes que foram primeiramente diagnosticados com CSHLCH na literatura é de aproximadamente 3%. Vale ressaltar essa taxa relativamente substancial de mortalidade por CSHLCH, porque a doença tem sido historicamente considerada uma condição benigna.²³ Enquanto observa-se envolvimento cutâneo em apenas 10% dos casos de crianças com LCH de um único sistema, a incidência de 53% de envolvimento cutâneo é significativamente mais alta em crianças com doença multissistêmica.²¹ Na ausência de envolvimento sistêmico, exames físicos realizados regularmente durante, no mínimo, dois anos com repetição do trabalho sanguíneo a cada seis meses é uma abordagem válida no manejo a longo prazo de pacientes com CSHLCH.²⁴

Não há tratamento específico para a CSHLCH. Recomenda-se monitorar o quadro clínico e esperar a regressão espontânea. Caso as lesões persistam, corticosteroides ou mostarda de nitrogênio tópica podem ser eficazes. Nos casos de recorrência sistêmica, recomenda-se quimioterapia com vimblastina ou etopósido, com ou sem corticosteroide.³ Um rápido reconhecimento da CSHLCH pode poupar crianças de um tratamento sistêmico redundante e potencialmente tóxico.⁹ A seqüela mais comum da CSHLCH é a hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória.²³

O curso da LCH varia, desde uma resolução espontânea a um transtorno multissistêmico progressivo com disfunção de órgãos e possíveis complicações ameaçadoras à vida. O diagnóstico de LCH é normalmente difícil e pode ser feito com atraso em função de sua raridade e, principalmente, se ocorrer com apresentação incomum. É necessário um alto índice de suspeita e conscientização das características citológicas distintas da LCH e seus diagnósticos diferenciais.²⁵ A CSHLCH de início tardio que aparece após o período neonatal é um diagnóstico raríssimo e retrospectivo. No caso de lesões purpúreas, que servem como uma dica para a histiocitose, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de biópsia cutânea com marcação imunoistoquímica, e os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares para descartar envolvimento sistêmico.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Larralde M, Rositto A, Giardelli M, Gatti CF, Santos-Muñoz A. Congenital self-healing Langerhans cell histiocytosis: the need for a long term follow-up. *Int J Dermatol*. 2003;42:245-6.
- Walia M, Paul P, Mishra S, Mehta R. Congenital Langerhans cell histiocytosis: the self-healing variety. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:398-402.
- Orle J, Mósca AM, Sousa MA, Lima CM, Adriano AR, Rezende PM. Congenital self healing reticulohistiocytosis in a newborn (Hashimoto-Pritzker). *An Bras Dermatol*. 2011;86:785-8.
- Broekaert SM, Metzler G, Burgdorf W, Röcken M, Schaller M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis: successful treatment with thalidomide. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8:311-4.
- Shahidi-Dadras M, Saeedi M, Shakoei S, Ayatollahi A. Langerhans cell histiocytosis: an uncommon presentation, successfully treated by thalidomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:587-90.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-49.
- Brazzola P, Schiller P, Kühne T. Congenital self-healing langerhans cell histiocytosis with atrophic recovery of the skin: clinical correlation of an immunologic phenomenon. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:270-3.
- Zwerdling T, Konia T, Silverstein M. Congenital, single system, single site, Langerhans cell histiocytosis: a new case, observations from the literature, and management considerations. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:121-6.

9. Popadic S, Brasanac D, Arsov B, Nikolic M. Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: a case report and literature review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:407.
10. Mohr MR, Sholtzow MN, Bevan HE, Fisher RG, Williams JV. Exploring the differential diagnosis of hemorrhagic vesicopustules in a newborn. *Pediatrics.* 2011;127:e226-30.
11. Nakahigashi K, Ohta M, Sakai R, Sugimoto Y, Ikoma Y, Horiguchi Y. Late-onset self-healing reticulohistiocytosis: pediatric case of Hashimoto-Pritzker type Langerhans cell histiocytosis. *J Dermatol.* 2007;34:205-9.
12. Sankilampi U, Huikko-Tarvainen S, Kärjä V, Pirinen E, Naukkarinen A, Hollmén A. Congenital Langerhans cell histiocytosis mimicking a "blueberry muffin baby". *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:245-8.
13. Belhadjali H, Mohamed M, Mahmoudi H, Youssef M, Moussa A, Chouchane S, et al. Self-healing Langerhans cell histiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): two Tunisian cases. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2008;17:188-92.
14. Hashimoto K, Griffin D, Kohsbaki M. Self-healing reticulohistiocytosis: a clinical, histologic, and ultrastructural study of the fourth case in the literature. *Cancer.* 1982;49:331-7.
15. Campourcy M, Moreau-Cabarrot A, Gorguet B, Samalens G, Daste B, Eclache F, et al. Acquired regressive cutaneous non-Langerhans-cell histiocytosis in an infant. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124:167-70.
16. Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Histiocytic disorders with spontaneous regression in infancy. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:364-8.
17. Murata S, Yoshida Y, Adachi K, Morita E, Yamamoto O. Solitary, late-onset, self-healing Langerhans cell histiocytosis. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:103-4.
18. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Itoh E, Furue M. Late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis in a patient with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014;41:450-1.
19. Zanuncio VV, Carvalho LR, Guedes AC, Silva CM, Gontijo B. Case for diagnosis. Hashimoto-Pritzker disease. *An Bras Dermatol.* 2013;88:1001-3.
20. Chunharas A, Pabunruang W, Hongeng S. Congenital self-healing Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement: spontaneous regression. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 4:S1309-13.
21. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:66-71.
22. Battistella M, Freitag S, Teillac DH, Brousse N, Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol.* 2010;146:149-56.
23. Larsen L, Merin MR, Konia T, Armstrong AW. Congenital self-healing reticulohistiocytosis: concern for a poor prognosis. *Dermatol Online J.* 2012;18:2.
24. Zunino-Goutorbe C, Eschard C, Durlach A, Bernard P. Congenital solitary histiocytoma: a variant of Hashimoto-Pritzker histiocytosis. A retrospective study of 8 cases. *Dermatology.* 2008;216:118-24.
25. Chandekar SA, Shah VB, Kavishwar V. Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement. *J Cytol.* 2013;30:81-3.